

* NOTICES *

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

Field this invention of the botulinum toxin combination invention for dealing with a neuromuscular disease and condition provides the Norikata Arata method and constituent for dealing with a neurological disease, for example, a neuromuscular disease, and condition by a botulinum toxin. This invention provides all of the organization and organ system accompanied by discharge of neurotransmitter (dividing acetylcholine) with a useful method. Such a cholinergic transmission system includes neuromuscular junction (muscles), smooth muscles (an alimentary canal, a sphincter muscle, etc.), and secretion (salivation and mucus).

The botulinum toxin (dividing botulinum toxin type A) which is the background bacteriotoxin of an invention has been used for the treatment of many neuromuscular diseases and condition accompanied by muscular spasm, for example, strabism, blepharospasm, torticollis spastica (neck dystonia), mouth mandible dystonia, and spasticity dysphonia (pharynx dystonia). It combines with the cholinergic nerve terminal before a synapse powerfully for a short time, and this toxin checks the exocytosis of acetylcholine due to the fall of acetylcholine discharge frequency. As a result, the local paralysis of muscles which carried out spasm, i.e., relaxation, takes place.

An example of neuromuscular disease treatment is indicated to U.S. Pat. No. 5053005 of tattered DIKKU (Borodic). Acetylcholine discharge inhibitor and taking a measure by botulinum toxin A preferably are proposed in youth's spine curvature (namely, scoliosis) by this patent.

The treatment of the strabism by botulinum toxin type A Logy [Els Tong, / of Jay S (Elston, J.S.) / British Journal OBU-off SARUMO] (British Journal of Ophthalmology), It is indicated to 1985, 69, 718-724, and 891-896. The treatment of the blepharospasm by botulinum toxin type A is indicated to ADENISU, the Jur knurl Francais DO ophthalmology (J. Fr. Ophthalmol.) of Jay Py and others (Adenis, J.P.), 1990 and 13 (5), and 259-264. Cross-eyed treatment is indicated to the eye (Eye) of Els Tong and the Jay S, 1990, and 4(4):VII. The treatment of torticollis spastica and mouth mandible dystonia is indicated to neurology (Neurology) of junco big (Jankovic) and others, 1987 and 37, and 616-623.

The treatment by botulinum toxin type A of spasticity dysphonia is blitzer (Blitzer).

It is indicated to ANARUSU OBU OTOROJI, rye slag G and laryngology (Ann. Otol. Rhino. Laryngol), 1985 and 94, and 591-594. The treatment by botulinum toxin type A of tongue dystonia is indicated to ADOBU NYURORU (Adv. Neurol.) (1987) of Boleyn (Brin) and others, 50, and 599-608. To the neurology (1987) of Cohen (Cohen) and others, 37 (supplement 1), and 123-4, the treatment of the writer's cramp by botulinum toxin type A is indicated.

The term of a botulinum toxin is a generic name which includes the toxin group which the Clostridium botulinum of an anaerobic bacterium produces. Seven kinds of immunologically different toxins by today are found out. The name of A, B, C, D, E, F, and G is conferred upon them. The further information about the character of various botulinum toxins, Jean Kovic and Boleyn's New England Journal of Medicine (The New England Journal of Medicine) which can be obtained from the following literature, No. 17, the kill of 1990, 1186-1194, and Charles El Hathaway (Charles L. Hatheway) -- RINUMU neurotoxin and TETANASU toxin (Botulinum Neurotoxin.) Chapter 1 of and Tetanus Toxin [Academic Press (Academic Press Inc.) of the volume for El El Simpson (L. L. Simpson), and State San Diego of California, and 1989]. Let those indications be the parts of this specification by quotation.

The neurotoxin ingredient of a botulinum toxin is about 150 kilodalton in molecular weight.

The short polypeptide chain (it is thought that it participates in inhibition of the exocytosis of acetylcholine by the toxicity of a toxin, i.e., the fall of acetylcholine discharge frequency) of about 50 kD(s), It is thought that the longer polypeptide chain (it is thought that it is required for a toxin to combine with presynaptic membrane) of about 100 kD(s) is comprised.

this -- "-- short"

The chain and the "long" chain are combined with the simple disulfide bridge. (Notes: The botulinum toxin of a certain serotype, for example, E type, may exist with the gestalt of protein without the nick of a single chain to a double chain.) The thing of a single chain gestalt can be changed into a corresponding double chain by forming a nick by protease (for example, trypsin), although activity is smaller. In the method of this invention, both a single chain and a double chain are useful.

Ricin and the immunotoxin complex (by improvement of cell surface compatibility, it characterizes by improving cytotoxicity) of the antibody are indicated by the European patent specification No. 0129434. The artificers of this patent have indicated that a botulinum toxin can be used instead of ricin.

A botulinum toxin is a known method and can be industrially obtained by proliferating Clostridium botulinum within a fermenter, and subsequently taking and refining a fermentative mixture.

The botulinum toxin of A type usually used for the treatment of neuromuscular disease condition is marketed from two or more [now] companies. For example, as a trade name "De Dis port (DYSPORT)" from a British port products company (Port Products Ltd.), And it is marketed as a trade name "Botox (BOTOX, trademark)" from Allah Gang (Allergan, Inc.) of State Irvine (Irvine) of California.

The purpose of this invention is to provide the new treating method of the neuromuscular disease and condition which combined botulinum toxin type A and B, C, D, E, F, and G type botulinum toxin.

:strabism which provides the constituent and method of dealing with a patient of a neuromuscular disease or condition who illustrates outline this invention of an invention below, and the disease of other eye movements, For example, concomitant strabismus, vertical strabismus, external rectus paralysis, nystagmus, endocrine myopathy, etc.; Dystonia, for example, regional dystonia (for example, torticollis spastica, writer's cramp, blepharospasm, mouth mandible dystonia, and its condition (for example, stridor dentium).) Dystonia besides;, such as a Wilson's disease, tardivity dystonia, and pharynx dystonia, For example, the tremor, a tic, the paragraph-like myoclonus; Spasm, for example, the spasticity by the chronic multiple sclerosis; ; tension-headache; pelvis levator syndrome; spondyloschisis, such as a spasticity (for

example, thing in a spinal cord injury patient), animus, a regions-of-back convulsion, charley horse, etc. which bring about unusual bladder regulation, tardivity JISUKINIJI; Parkinson, limbs (regional) dystonia, and **. The method of this invention includes medicating the patient of said disease or condition with botulinum toxin type A of a treatment effective dose combining the neurotoxin chosen from the group which comprises B, C, D, E, F, and G type botulinum toxin. The clinical characteristics of said neuromuscular disease and condition are indicated to the ibid of Jean Kovic and Boleyn and Queen (Quinn)'s DISUODAZU OBU movement (Disorders of Movement), Academic Press, and 1989. Let these articles be the parts of this specification by quotation.

Further, this invention is a constituent of said botulinum toxin, and also provides the constituent in an excipient suitable for injecting a botulinum toxin into the suitable part of the patient who takes a measure. An excipient may also include ** for holding the injected toxin on a part. This invention also provides the constituent and method for dealing with the neuromuscular disease or condition of requiring the treatment operation between a short period of time (order of time or a day), or the middle (order of a week), further. For example, the neurotoxin between a short period of time or the middle can be used before and after an operation or an operation, in order to make a joint into immobilization temporarily, or in order to prevent muscular contraction. The example of such a situation includes an artificial joint total replacement arthroplasty way, a complicated fracture, joint infection, and the treatment of joint dislocation. Other uses of a short-term agent are the relaxation for assistance of joint dislocation treatment and physical therapy, and mitigation (the cycle of a pain and spasm is severed) of muscular spasm.

In the scoliosis which has curvature in a spine, also in order to measure muscles, the short-term operation is useful and is obtained. It can deal also with unusual contraction of a sphincter muscle (sphincter muscles, such as an eye, the stomach and intestines, and a vagina) by short-term operation.

On the other hand, the middle agent is useful in restoration of a tendon or a ligament fiber, and is obtained. When muscles are damaged by a trauma, the immobilization by a middle agent is useful to relaxation of a pain, and promotion of recovery, and is obtained to them. In the scoliosis which has curvature in a spine, also in order to measure muscles, the middle operation is useful and is obtained. It can deal also with unusual contraction of a sphincter muscle (sphincter muscles, such as an eye, the stomach and intestines, and a vagina) by middle operation.

The botulinum toxins used according to the detailed opinion Akemoto invention of an invention are A, B, C, D, E, F, and a G type botulinum toxin.

Each serotype of the botulinum toxin is classified as immunologically different protein using the specific antibody. For example, if a certain antibody (antitoxin) recognizes A type (namely, A biological activity of type neutralization), the antibody will not recognize B, C, D, E, F, or G type.

Although it is thought that each botulinum toxin is zinc proteinase, it is thought that the action mechanisms of each serotype (for example, A and E type, and B type) within neurone differ. It is thought that the nerve surface "receptor" to a toxin changes with serotypes.

A physiological classification of Clostridium botulinum is shown in the 1th table.

Said toxin type can be prepared by selection from the suitable physiological taxon of *Clostridium botulinum*. Usually, the bacillus of the Ith group is made into proteolysis nature, and produces the botulinum toxin of A, B, and a female mold. the -- the bacillus of II group is saccharolytic nature and produces the botulinum toxin of B, E, and a female mold. the -- the point which the bacillus of an III group produces only C and a D type botulinum toxin, but produces a lot of propionic acid -- the [the Ith group and] -- it is distinguished from the bacillus of II group. the -- the bacillus of IV group produces only G type neurotoxin. any preparation of A, B, C, D, E, F, and a G type botulinum toxin -- a kill shown above -- it is indicated in the literature quoted in Chapter 1 and/or this literature of RINUMU neurotoxin and TETANASU toxin. B, C, D, E, F, and a G type botulinum toxin are obtained also from various bacilli of *Clostridium*. Now, it is considered that the bacillus of 14 sorts of *Clostridium* is virulence. Many of pathogenic stocks produce the toxin which participates in various pathological signs and condition. The bacillus which produces a botulinum toxin is separated from the botulism of *Homo sapiens* (A, B, E, and female mold) and an animal (C and D type). They were characterized using the specific antitoxin (antibody) produced to the older toxin. G type toxin is found out in soil and toxigenicity is low. Although G type toxin is detected also from the piece of an autopsy, there is not sufficient proof that G type botulism happened to *Homo sapiens*.

In general, as for *Clostridium botulinum*, four physiological taxa (I, II, III, IV) are recognized. The bacillus which can produce a specific toxin serologically can belong to the physiological taxon of double one. for example, the toxin of B and a female mold -- the [the Ith group or] -- the stock of II group can produce. The stock [*Clostridium baratii* (C. baratii) and female mold; *Clostridium BUCHIRIKAMU* (C. butyricum), E type; *Clostridium NOBII*, C₁, or D type] of other *Clostridium* which can produce botulinus neurotoxin is specified.

Preferably, the portion of the neuromuscular junction of a spasm muscle is directly medicated with a toxin by an intramuscular injection. However, other medication methods (for example, subcutaneous injection) which can medicate the muscular affected part with a toxin directly can

be adopted suitably. A toxin can be offered as pyrogen uncontained a sterilized water solution or dispersion liquid and, and sterilization powder for reconstructing in a sterilization solution or dispersion liquid.

If it requires, an osmotic adjustment agent, for example, sodium chloride, glycerol, and various sugar can be added. Stabilizer, for example, a human serum albumin, can be added. As for pharmaceutical preparation, not having antiseptic contained is preferred although pharmaceutical preparation can be preserved with the suitable antiseptic which can be permitted pharmacologically, for example, paraben, from decay.

It is preferred to prepare a toxin in an unit dose gestalt. For example, a toxin can be offered as the vial or sachet containing the freeze-drying powder for reconstructing with a suitable excipient (for example, water for injection) as a sterilization solution in a vial.

In one mode, a botulinum toxin is prepared in the solution containing salt and a sterilization human serum albumin (a toxin is stabilized and the loss by nonspecific adsorption is made into the minimum). Sterilization filtration (0.2micro filter) of this solution is carried out, each vial is filled up, and it is considered as sterilization freeze-drying powder by reduced pressure drying. this powder -- business -- it can reconstruct by sometimes adding an antiseptic uncontained sterilization physiological salt solution (0.9% of sodium chloride, for injection).

The dosage of the toxin with which a patient is medicated is the weight (for example, the number of the muscle groups which require treatment) of condition.

It changes with a patient's age, the physique, and effect of a toxin. The effect of a toxin is expressed as a multiple of LD₅₀ value to a mouse. It is defined as the toxin of one unit (U) being the toxin and this value which kill 50% of the mouse groups which comprise 18-20 Switzerland Webster (Swiss-Webster) mice of a female with a weight of about 20 g.

The dosage used for human treatment is proportional to the quantity of the muscles to inject mostly. Usually, to about 1000 units per [1 time per patient of] treatment, although the dosage with which a patient is medicated is about 80-460 units preferably to about 500 units, it may be prescribed for the patient by the smaller dosage or more dosages depending on the case, for example.

About use of the pharmaceutical preparation of this invention, a dosage may change so that clearly [a person skilled in the art].

As for the De Dis port which is commercial botulinum toxin type A, 1mg contains 40U from Pau Tong (Porton). As for the Botox which is commercial botulinum toxin type A from Allergan, 1mg contains 4U. Probably, administration does not have a limping gait crack on account of the effect of a botulinum toxin, and the durability of an operation frequently. However, after all, the dose of a toxin and administration frequency will be decided by judgment of the medical practitioner engaged in treatment, and will be attributed to the problem of the effect and safety by a toxin.

Although the following examples explain this invention further, an example does not restrict this invention.

In each example, the sterilization solution containing the combination of a botulinum toxin is injected into a patient's suitable muscles. The total dosage to a patient is the range of 80-460U. Before the injection to a muscle group, anatomical consideration of this muscle group is fully performed. If the portion into which neuromuscular junction has gathered most understands the purpose, I hear that it injects there and there is. By observing a motion of a needle tip when muscles are moved in the range which moves, the position of the needle in intramuscular is checked before an intramuscular injection. A patient's age, the number of injection sites, and a

patient perform general anesthesia, the local anesthesia, and killing if needed. In order to attain the result of a request, 1 time or more and/or one or more places need to be injected, and it obtains. The detailed hollow Teflon coating needle led by the electromyogram method depending on the muscles to inject can be used.

It turns out that there are no systemic or local side effects after injection, and a big local hypotonicity is seen by no patient. In most patients, even if it measures subjectively and objective, an improvement of a function is found.

A measure is taken by injecting into a joint directly the constituent which contains botulinum toxin type A up to 500 units, and B type botulinum toxin of a smaller quantity for the use joint dislocation patient of the botulinum toxin in the treatment of example 1 ardivity JISUKINJI. A joint is immobilized in several hours and muscular contraction is reduced. A muscular enhancement mitigation operation of the short period of time brought about with A type and a B type botulinum toxin combination enables instant treatment, and mitigation of the long period of time of muscular enhancement enables recovery of the joint with which it dealt.

In accordance with the method of Example 1 (a) example 1, the same result is obtained using A type and a B type botulinum toxin combination.

In accordance with the method of Example 1 (b) example 1, the same result is obtained using A type and a C type botulinum toxin combination.

In accordance with the method of Example 1 (c) example 1, the same result is obtained using A type and a D type botulinum toxin combination.

In accordance with the method of Example 1 (d) example 1, the same result is obtained using A type and an E type botulinum toxin combination.

In accordance with the method of Example 1 (e) example 1, the same result is obtained using the botulinum toxin combination of A type and a female mold.

In accordance with the method of Example 1 (f) example 1, the same result is obtained using A type and a G type botulinum toxin combination.

The patient of the use torticollis spastica of the botulinum toxin in the treatment of example 2 torticollis spastica (contraction of a spasticity or tetany nature is looked at by the cervix muscular tissue, there is stereotypy abnormal curvature of a head, and, in the surroundings, the shoulder is going up the jaw to one way toward the direction around which the head turns)

It deals with the constituent containing E type botulinum toxin beyond it to 300 units or botulinum toxin type A beyond it, and 300 units by injecting the cervix muscles of dystonia. , i.e., a patient, which reduces condition substantially becomes possible [maintaining the head and a shoulder at a normal position] in several hours.

It deals with the patient of the essential tremor which happens by the using position of the botulinum toxin in the treatment of example 3 essential tremor, or maintenance of a motion by injection of A type of a treatment effective dose, and B type botulinum toxin. Condition is substantially reduced in two weeks.

In accordance with the method of Example 3 (a) example 3, A type and a C type botulinum toxin are injected into the patient of an essential tremor. The same result is obtained.

In accordance with the method of Example 3 (b) example 3, A type and a D type botulinum toxin are injected into the patient of an essential tremor. The same result is obtained.

In accordance with the method of Example 3 (c) example 3, A type and an E type botulinum toxin are injected into the patient of an essential tremor. The same result is obtained.

In accordance with the method of Example 3 (d) example 3, the botulinum toxin of A type and a female mold is injected into the patient of an essential tremor. The same result is obtained.

In accordance with the method of Example 3 (c) example 3, A type and a G type botulinum toxin are injected into the patient of an essential tremor. The same result is obtained.

It deals with the patient who cannot speak on account of the spasm of the vocal cords of the botulinum toxin in the treatment of example 4 spasticity dysphonia used clearly by injection of botulinum toxin type A of a treatment effective dose, and B type botulinum toxin of a treatment effective dose. The patient can talk now clearly in several hours.

In accordance with the method of Example 4 (a) example 4, A type and a C type botulinum toxin are injected into the patient of spasticity dysphonia. The same result is obtained.

In accordance with the method of Example 4 (b) example 4, A type and a D type botulinum toxin are injected into the patient of spasticity dysphonia. The same result is obtained.

In accordance with the method of Example 4 (c) example 4, A type and an E type botulinum toxin are injected into the patient of spasticity dysphonia. The same result is obtained.

In accordance with the method of Example 4 (d) example 4, the botulinum toxin of A type and a female mold is injected into the patient of spasticity dysphonia. The same result is obtained.

In accordance with the method of Example 4 (e) example 4, A type and a G type botulinum toxin are injected into the patient of spasticity dysphonia. The same result is obtained.

The use **** patient of the botulinum toxin in the treatment of example 5 hemifacial spasm is suffered from a hemifacial spasm.

Involuntary rapid simultaneity contraction is caused to the muscles which the facial nerve of one side governs.

The surrounding muscles of an eye not only contract, but this condition is advancing considerably and the twitch has attained to even other said side facial muscles. If botulinum toxin type A up to 300 units and B type botulinum toxin up to 300 units are injected into this patient, condition will reduce substantially in several hours.

In accordance with the method of Example 5 (a) example 5, A type and a C type botulinum toxin are injected into the patient of a hemifacial spasm. The same result is obtained.

In accordance with the method of Example 5 (b) example 5, A type and a D type botulinum toxin are injected into the patient of a hemifacial spasm. The same result is obtained.

In accordance with the method of Example 5 (c) example 5, A type and an E type botulinum toxin are injected into the patient of a hemifacial spasm. The same result is obtained.

In accordance with the method of Example 5 (d) example 5, the botulinum toxin of A type and a female mold is injected into the patient of a hemifacial spasm. The same result is obtained.

In accordance with the method of Example 5 (e) example 5, A type and a G type botulinum toxin are injected into the patient of a hemifacial spasm. The same result is obtained.

It deals with the 60-year-old female patient of the use essential blepharospasm (by the dystonia of the orbicular muscle of eye of ***** , an eye is closed involuntarily) of the botulinum toxin in the treatment of example 6 blepharospasm by injecting A type of a treatment effective dose, and a B type botulinum toxin into an orbicular muscle of eye. By the joined part of the orbicular muscle of an eye socket and front barrier membrane, a total of eight injection is performed in both the outside and the inside. Double the amount of an inside solution is injected outside.

Exhaustion of muscles detectable within 12 to 24 hours starts. A clinical improvement is found in two to three days. The involuntary wink decreases. The effect of injection is maintained for 75 days.

In accordance with the method of Example 6 (a) example 6, A type and a C type botulinum toxin are injected into the patient of essential blepharospasm. The same result is obtained.

In accordance with the method of Example 6 (b) example 6, A type and a D type botulinum toxin

are injected into the patient of essential blepharospasm. The same result is obtained. In accordance with the method of Example 6 (c) example 6, A type and an E type botulinum toxin are injected into the patient of essential blepharospasm. The same result is obtained. In accordance with the method of Example 6 (d) example 6, the botulinum toxin of A type and a female mold is injected into the patient of essential blepharospasm. The same result is obtained. In accordance with the method of Example 6 (e) example 6, A type and a G type botulinum toxin are injected into the patient of essential blepharospasm. The same result is obtained. Explained use of the botulinum toxin combination by this invention for dealing with a neuromuscular disease and condition above in order to explain the form which applies this invention effectively, but. Since many change is clearly possible, this invention is not restricted to the above-mentioned mode, and if this invention includes any change included by the claim, he should understand it. That is, if included by the range of this invention shown in a claim, he should understand each change which a person skilled in the art can make.

[Translation done.]

第 I 表：ボツリヌス菌の生理学的分類

群	毒素の 血清型	生 化 学	乳 消 化	グル コース 発酵	リパーゼ	フーヅ 凝集 プラスミド	表現型の関連した クロストリジウム (非毒素産生性)
I	A, B, F	タンパク質分解性 糖分解性	+	+	+	+	クロストリジウム・スポロゲネス (<i>C. sporogenes</i>)
II	B, E, F	非タンパク質分解性 糖分解性 低温性	—	+	+	+	
III	C, D	非タンパク質分解性 糖分解性	±	+	+	+	クロストリジウム・ノビイ (<i>C. novyi</i>)
IV	G	タンパク質分解性 非糖分解性	+	—	—	—	クロストリジウム・サテルミナレ (<i>C. subterminale</i>)

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

Are a patient of a neuromuscular disease or condition the method of dealing, and 1. A, B, How to choose so that quantity of each neurotoxin which chose combination of at least two sorts of neurotoxin chosen from a group which comprises C, D, E, F, and a G type botulinum toxin including medicating a patient in a treatment effective dose may adjust temporal duration of the treatment activity of combination prescribed for the patient.

2. Way according to claim 1 selected neurotoxin is A type and B type botulinum toxin.
3. Way according to claim 1 selected neurotoxin is A type and C type botulinum toxin.
4. Way according to claim 1 selected neurotoxin is A type and D type botulinum toxin.
5. Way according to claim 1 selected neurotoxin is A type and E type botulinum toxin.
6. Way according to claim 1 selected neurotoxin is botulinum toxin of A type and female mold.
7. Way according to claim 1 selected neurotoxin is A type and G type botulinum toxin.
8. Method according to claim 1 for relaxation for treatment of joint dislocation, and physical therapy, mitigation of muscular spasm, immobilization of joint that undergoes operation, and prevention of before an operation or postoperative muscular contraction that temporal duration of treatment activity is suitable.
9. Method according to claim 1 for treatment of restoration of tendon and ligament fiber, scoliosis, and sphincter muscle spasm that temporal duration of treatment activity is suitable.
10. In order to be the method of dealing with a patient of a neuromuscular disease or condition and to carry out short extension of the treatment activity of a botulinum toxin, A method including medicating a patient with botulinum toxin type A in a treatment effective dose, and medicating a patient with at least one sort of neurotoxin chosen from a group which comprises B, C, D, E, F, and a G type botulinum toxin after a certain passage of time in a treatment effective dose.
11. A way according to claim 10 selected neurotoxin comprises B type botulinum toxin.
12. A way according to claim 10 selected neurotoxin comprises C type botulinum toxin.
13. A way according to claim 10 selected neurotoxin comprises D type botulinum toxin.
14. A way according to claim 10 selected neurotoxin comprises E type botulinum toxin.
15. A way according to claim 10 selected neurotoxin comprises a female mold botulinum toxin.
16. A way according to claim 10 selected neurotoxin comprises G type botulinum toxin.
17. It is a suitable constituent to deal with a patient of a neuromuscular disease or condition, A constituent which contained combination of at least two sorts of neurotoxin chosen from a group which comprises A, B, C, D, E, F, and a G type botulinum toxin in a treatment effective dose, and was chosen so that quantity of each selected neurotoxin might adjust temporal duration of the treatment activity of combination prescribed for the patient.
18. The constituent according to claim 17 whose selected neurotoxin is A type and a B type

botulinum toxin.

19. The constituent according to claim 17 whose selected neurotoxin is A type and a C type botulinum toxin.

20. The constituent according to claim 17 whose selected neurotoxin is A type and a D type botulinum toxin.

21. The constituent according to claim 17 whose selected neurotoxin is A type and an E type botulinum toxin.

22. The constituent according to claim 17 whose selected neurotoxin is a botulinum toxin of A type and a female mold.

23. The constituent according to claim 17 whose selected neurotoxin is A type and a G type botulinum toxin.

24. The constituent according to claim 17 for relaxation for treatment of joint dislocation, and physical therapy, mitigation of muscular spasm, immobilization of a joint that undergoes an operation, and prevention of muscular contraction before an operation, before an operation, or postoperative with suitable temporal duration of treatment activity.

25. The constituent according to claim 17 for treatment of restoration of a tendon and ligament ****, scoliosis, and a sphincter muscle convulsion with suitable temporal duration of treatment activity.

[Translation done.]

特表平8-511537

(43) 公表日 平成8年(1996)12月3日

(51) Int.Cl.⁸
A 6 1 K 38/00識別記号
A A A
庁内整理番号
9455-4 CF I
A 6 1 K 37/02
A A A

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 21 頁)

(21) 出願番号 特願平7-502051

(36) (22) 出願日 平成6年(1994)6月7日

(85) 翻訳文提出日 平成7年(1995)12月8日

(36) 国際出願番号 P C T / U S 9 4 / 0 6 4 1 8

(87) 国際公開番号 W O 9 4 / 2 8 9 2 3

(87) 国際公開日 平成6年(1994)12月22日

(31) 優先権主張番号 0 8 / 0 7 5 , 0 3 2

(32) 優先日 1993年6月10日

(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 アラーガン、インコーポレイテッド
アメリカ合衆国92713-9534カリフォルニア州アーヴィン、ポスト・オフィス・ボックス19534、デュボン・ドライブ2525番(72) 発明者 アオキ、ケイ・ロジャー
アメリカ合衆国92653カリフォルニア州ラグナ・ヒルズ、イアハート・ロード25472番(72) 発明者 グレイストン、マイケル・ダブリュ
アメリカ合衆国92714カリフォルニア州アーヴィン、マンダリン12番

(74) 代理人 弁理士 青山 稔 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 神経筋疾患および症状を処置するためのボツリヌス毒素組み合わせ

(57) 【要約】

疾患または症状の見られる患者を処置する方法および組成物は、A、B、C、D、E、FおよびG型のボツリヌス毒素から成る群から選択する少なくとも2種の神経毒の組み合わせを、処置有効量で患者に投与することを含んで成る。選択した各神経毒の投与量は、投与する組み合わせの処置活性の持続時間を調節するよう選択する。

【特許請求の範囲】

1. 神経筋疾患または症状の患者を処置する方法であって、A、B、C、D、E、FおよびG型のボツリヌス毒素から成る群から選択する少なくとも2種の神経毒の組み合わせを、処置有効量で患者に投与することを含んで成り、選択した各神経毒の量は、投与する組み合わせの処置活性の持続時間を調節するよう選択する方法。

2. 選択した神経毒は、A型およびB型のボツリヌス毒素である請求項1記載の方法。

3. 選択した神経毒は、A型およびC型のボツリヌス毒素である請求項1記載の方法。

4. 選択した神経毒は、A型およびD型のボツリヌス毒素である請求項1記載の方法。

5. 選択した神経毒は、A型およびE型のボツリヌス毒素である請求項1記載の方法。

6. 選択した神経毒は、A型およびF型のボツリヌス毒素である請求項1記載の方法。

7. 選択した神経毒は、A型およびG型のボツリヌス毒素である請求項1記載の方法。

8. 処置活性の持続時間は、関節脱臼の処置、物理療法のための弛緩、筋肉痙攣の軽減、手術を受ける関節の不動化、および術前または術後の筋肉収縮の防止に相当である請求項1記載の方法。

9. 処置活性の持続時間は、腱および靭帯線維の修復、側彎および括約筋痙攣の処置に相当である請求項1記載の方法。

10. 神経筋疾患または症状の患者を処置する方法であって、ボツリヌス毒素の処置活性を短期間延長するために、A型ボツリヌス毒素を処置有効量で患者に投与し、ある時間の経過後、B、C、D、E、FおよびG型のボツリヌス毒素から成る群から選択する少なくとも1種の神経毒を、処置有効量で患者に投与することを含んで成る方法。

- 1 1. 選択した神経毒はB型ボツリヌス毒素から成る請求項10記載の方法。
- 1 2. 選択した神経毒はC型ボツリヌス毒素から成る請求項10記載の方法。
- 1 3. 選択した神経毒はD型ボツリヌス毒素から成る請求項10記載の方法。
- 1 4. 選択した神経毒はE型ボツリヌス毒素から成る請求項10記載の方法。
- 1 5. 選択した神経毒はF型ボツリヌス毒素から成る請求項10記載の方法。
- 1 6. 選択した神経毒はG型ボツリヌス毒素から成る請求項10記載の方法。
- 1 7. 神経筋疾患または症状の患者を処置するのに適当な組成物であって、A、B、C、D、E、FおよびG型のボツリヌス毒素から成る群から選択する少なくとも2種の神経毒の組み合わせを処置有効量で含有し、選択した各神経毒の量は、投与する組み合わせの処置活性の持続時間を調節するよう選択した組成物。
 - 1 8. 選択した神経毒は、A型およびB型のボツリヌス毒素である請求項17記載の組成物。
 - 1 9. 選択した神経毒は、A型およびC型のボツリヌス毒素である請求項17記載の組成物。
 - 2 0. 選択した神経毒は、A型およびD型のボツリヌス毒素である請求項17記載の組成物。
 - 2 1. 選択した神経毒は、A型およびE型のボツリヌス毒素である請求項17記載の組成物。
 - 2 2. 選択した神経毒は、A型およびF型のボツリヌス毒素である請求項17記載の組成物。
 - 2 3. 選択した神経毒は、A型およびG型のボツリヌス毒素である請求項17記載の組成物。
 - 2 4. 処置活性の持続時間は、関節脱臼の処置、物理療法のための弛緩、筋肉痙攣の軽減、手術を受ける関節の不動化、および術前または術前または術後の筋肉収縮の防止に適当である請求項17記載の組成物。
 - 2 5. 処置活性の持続時間は、腱および韧带組織の修復、側彎および括約筋痙攣の処置に適当である請求項17記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

神経筋疾患および症状を処置するためのボツリヌス毒素組み合わせ

発明の分野

本発明は、神経系疾患、例えば神経筋疾患および症状をボツリヌス毒素で処置するための新規方法および組成物を提供する。更に、本発明は、神経伝達物質（とりわけ、アセチルコリン）の放出を伴う組織および器官系のいずれにも有用な方法を提供する。そのようなコリン作動性伝達系は、神経筋接合部（筋肉）、平滑筋（消化管、括約筋など）、および分泌（唾液分泌および粘液）を包含する。

発明の背景

細菌毒素であるボツリヌス毒素（とりわけ、A型ボツリヌス毒素）は、筋肉の痙攣を伴う多くの神経筋疾患および症状、例えば斜視、眼瞼痙攣、痙攣性斜頸（頸部ジストニー）、口下顎骨ジストニーおよび痙攣性音声障害（喉頭ジストニー）の処置に用いられてきた。この毒素は、シナプス前コリン作動性神経末端に短時間で強力に結合し、アセチルコリン放出頻度の低下によってアセチルコリンのエキソサイトシスを阻害する。その結果、痙攣した筋肉の局所的麻痺、すなわち弛緩が起こる。

神経筋疾患処置の一例は、ボロディック（Borodic）の米国特許第5 0 5 3 0 0 5号に記載されている。該特許には、若年の脊椎彎曲（すなわち、側彎）を、アセチルコリン放出阻害剤、好ましくはボツリヌス毒素Aで処置することが提案されている。

A型ボツリヌス毒素による斜視の処置は、エルストン、ジェイ・エス（Elston, J. S.）らのブリティッシュ・ジャーナル・オブ・オプサルモロジー（British Journal of Ophthalmology）、1985、69、718-724および891-896に記載されている。A型ボツリヌス毒素による眼瞼痙攣の処置は、アデニス、ジェイ・ピー（Adenis, J. P.）らのジュルナル・フランセ・ド・オプタルモロジー（J. Fr. Ophthalmol.）、1990、13（5）、259-264に記載されている。エルストン、ジェイ・エスのアイ（Eye）、1990、4（4）:VIIには、斜視の処置が記載されている。痙攣性斜頸および口下顎骨ジストニ

一の処置は、ジャンコビック (Jankovic) らのニューロロジー (Neurology)、1987、37、616-623に記載されている。

痙性音声障害のA型ボツリヌス毒素による処置は、ブリツァー (Blitzer) らのアナリス・オブ・オトロジー、ライノロジー・アンド・ラリngoロジー (Ann. Otol. Rhino. Laryngol)、1985、94、591-594に記載されている。舌ジストニーのA型ボツリヌス毒素による処置は、ブリン (Brin) らのアドブ・ニューロル (Adv. Neurol.) (1987)、50、599-608に記載されている。コーヘン (Cohen) らのニューロロジー (1987)、37 (補遺1)、123-4には、A型ボツリヌス毒素による書痙の処置が記載されている。

ボツリヌス毒素という用語は、嫌気性細菌のボツリヌス菌が産生する毒素群を包括する総称的な名称である。今日までに、免疫学的に異なる7種類の毒素が見出されている。それらには、A、B、C、D、E、FおよびGの名称が与えられている。種々のボツリヌス毒素の性質に関する更なる情報は、下記文献から得ることができる：ジャンコビックおよびブリンのザ・ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディスン (The New England Journal of Medicine)、第17号、1990、1186-1194、並びにチャールズ・エル・ハザウェイ (Charles L. Hatheway) のボツリヌム・ニューロトキシン・アンド・テタナス・トキシン (Botulinum Neurotoxin and Tetanus Toxin) [エル・エル・シンプソン (L. L. Simpson) 編、カルフォルニア州サンディエゴのアカデミック・プレス社 (Academic Press Inc.)、1989] の第1章。それらの開示を引用により本明細書の一部とする。

ボツリヌス毒素の神経毒成分は、分子量が約150キログルトンであり、約50kDの短いポリペプチド鎖 (毒素の毒性、すなわち、アセチルコリン放出頻度の低下による、アセチルコリンのエキソサイトシスの阻害に関与すると考えられている) と、約100kDのより長いポリペプチド鎖 (毒素がシナプス前膜に結合するのに必要と考えられている) とから成ると考えられている。この「短」鎖および「長」鎖は、単純なジスルフィド架橋によって結合している。(注：ある血清型のボツリヌス毒素、例えばE型は、二重鎖に対して、一重鎖のニックの

バク質の形態で存在し得る。一重鎖形態のものは、活性はより小さいが、プロテアーゼ（例えばトリプシン）でニックを形成することにより、対応する二重鎖に変換し得る。本発明の方法においては、一重鎖および二重鎖のいずれも有用である。）

欧州特許明細書第0129434号には、リシンおよび抗体の免疫毒素複合体（細胞表面親和性の改善により、細胞毒性が高められていることによって特徴付けられる）が開示されている。該特許の発明者らは、リシンの代わりにボツリヌス毒素を使用し得ると記載している。

ボツリヌス毒素は、既知の方法で、ボツリヌス菌を発酵槽内で増殖させ、次いで発酵混合物を採り、精製することによって、工業的に得ることができる。

神経筋症状の処置に通常用いられるA型のボツリヌス毒素は、現在複数の会社から市販されている。例えば、英国のポート・プロダクツ社（Port Products Ltd.）から商品名「ディスポート（DYSPORT）」として、およびカルフォルニア州アーヴィン（Irvine）のアラーガン社（Allergan, Inc.）から商品名「ボトックス（BOTOX、商標）」として市販されている。

本発明の目的は、A型ボツリヌス毒素と、B、C、D、E、FおよびG型ボツリヌス毒素とを組み合わせた、神経筋疾患および症状の新規処置方法を提供することである。

発明の概要

本発明は、以下例示するような神経筋疾患または症状の患者を処置する組成物および方法を提供する：斜視および他の眼運動の疾患、例えば、共同斜視、上下斜視、外直筋麻痺、眼振、内分泌性ミオパシーなど；ジストニー、例えば限局性ジストニー（例えば痙攣性斜頸、書痙、眼瞼痙攣、口下顎骨ジストニーおよびその症状（例えば歯ぎしり）、ウィルソン病、晩発性ジストニー、喉頭ジストニーなど）；他のジストニー、例えば振せん、チック、節状ミオクロヌス；痙攣、例えば慢性多発硬化による痙攣、異常膀胱調節をもたらす痙攣（例えば、脊髄損傷患者におけるもの）、アニムス、背部痙攣、筋肉硬直など；緊張性頭痛；骨盤筋

症候群；二分脊椎、晩発性ジスキニジー；パーキンソンおよび四肢（限局性）ジス

トニー、および吃。本発明の方法は、前記疾患または症状の患者に、処置有効量のA型ボツリヌス毒素を、B、C、D、E、FおよびG型ボツリヌス毒素から成る群から選択する神経毒と組み合わせて投与することを含んで成る。前記神経筋疾患および症状の臨床的特徴は、ジャンコビックおよびブリンの前掲書、並びにクイン（Quinn）のディスオーダーズ・オブ・ムーブメント（Disorders of Movement）、アカデミック・プレス、1989に記載されている。これらの文献を引用により本明細書の一部とする。

本発明は更に、前記ボツリヌス毒素の組成物であって、処置する患者の適当な部位にボツリヌス毒素を注射するのに適した賦形剤中の組成物をも提供する。賦形剤は、注射した毒素を局部に保持するための剤をも包含し得る。

本発明は更に、短期間（時間または日のオーダー）または中期間（週のオーダー）の処置作用を要する神経筋疾患または症状を処置するための組成物および方法をも提供する。例えば、短期間または中期間の神経毒は、一時的に関節を不動にするため、または筋肉の収縮を防止するために、手術または施術の前後に使用し得る。そのような状況の例は、人工関節全置換術、複雑骨折、関節感染、関節脱臼の処置を包含する。短期作用剤の他の用途は、関節脱臼処置の補助、物理療法のための弛緩、筋肉痙攣の軽減（疼痛および痙攣のサイクルを断つ）である。更に、短期作用は、脊柱に彎曲のある側彎症において、筋肉を測定するために有用であり得る。括約筋（眼、胃腸、膣などの括約筋）の異常収縮も、短期作用によって処置し得る。

一方、中期作用剤は、腱または靱帯繊維の修復において有用であり得る。筋肉が外傷によって損傷した場合、中期作用剤による不動化は、疼痛の緩和および治癒の促進に有用であり得る。更に、中期作用は、脊柱に彎曲のある側彎症において、筋肉を測定するために有用であり得る。括約筋（眼、胃腸、膣などの括約筋）の異常収縮も、中期作用によって処置し得る。

発明の詳細な説明

本発明に従って使用するボツリヌス毒素は、A、B、C、D、E、FおよびG型のボツリヌス毒素である。

ボツリヌス毒素の各血清型は、特異的な抗体を用い、免疫学的に異なるタンパク質として分類されている。例えば、ある抗体（抗毒素）が、A型を認識（すなわち、A型の生物学的活性を中和）するならば、その抗体はB、C、D、E、FまたはG型を認識しないであろう。

ボツリヌス毒素はいずれも、亜鉛エンドペプチダーゼであると考えられるが、ニューロン内での各血清型（例えばAおよびE型と、B型と）の作用機序は異なると考えられる。更に、毒素に対する神経表面「レセプター」は、血清型によって異なると考えられる。

ボツリヌス菌の生理学的分類を、第I表に示す。

第I表：ボツリヌス菌の生理学的分類

群	毒素の血清型	生化学	乳糖消化	グルコース発酵	リパーゼ	フーリッジ	表現型の関連した クロストリジウム (非毒素産生性)
I	A, B, F	タンパク質分解性 糖分解性	+	+	+	+	クロストリジウム・スポロゲネス (C. sporogenes)
II	B, E, F	非タンパク質分解性 糖分解性 低温性	-	+	+	+	
III	C, D	非タンパク質分解性 糖分解性	±	+	+	+	クロストリジウム・ノヴィイ (C. novyi)
IV	G	タンパク質分解性 非糖分解性	+	-	-	-	クロストリジウム・サブテルミナレ (C. subterminale)

前記毒素型は、ボツリヌス菌の適当な生理学的分類群からの選択によって調製し得る。第I群の菌は通例、タンパク質分解性とされ、A、BおよびF型のボツリヌス毒素を産生する。第II群の菌は糖分解性で、B、EおよびF型のボツリヌス毒素を産生する。第III群の菌は、CおよびD型のボツリヌス毒素しか産生せず、多量のプロピオン酸を産生する点で、第I群および第II群の菌と区別される。

。第IV群の菌は、G型神経毒しか産生しない。A、B、C、D、E、FおよびG型の

いずれのボツリヌス毒素の調製も、前掲のボツリヌス・ニューロトキシン・アンド・テタナス・トキシンの第1章、および／または該文献中に引用された文献に記載されている。また、B、C、D、E、FおよびG型のボツリヌス毒素は、クロストリジウム属の種々の菌からも得られる。現在、14種のクロストリジウム属の菌が、病原性とみなされている。病原性株の多くが、種々の病理学的徴候および症状に関与する毒素を産生する。ボツリヌス毒素を産生する菌は、ヒト（A、B、EおよびF型）および動物（CおよびD型）のボツリヌス中毒から分離されている。それらは、より古い毒素に対して生じた特異的な抗毒素（抗体）を用いて特徴付けられた。G型毒素は、土壌中に見出され、毒素産生性は低い。G型毒素は剖検片からも検出されているが、G型ボツリヌス中毒がヒトに起こったという充分な証拠は無い。

概ね、ボツリヌス菌は、4つの生理学的分類群（I、II、III、IV）が認識されている。血清学的に特定の毒素を産生し得る菌が、複数の生理学的分類群に属し得る。例えば、BおよびF型の毒素は、第I群または第II群の株が産生し得る。更に、ボツリヌス神経毒を産生し得る他のクロストリジウム属の株〔クロストリジウム・バラティ（*C. baratii*）、F型；クロストリジウム・ブチリカム（*C. butyricum*）、E型；クロストリジウム・ノビイ、C₁またはD型〕が特定されている。

好ましくは、毒素を筋肉内注射によって、痙攣筋の神経筋接合部の部分に直接投与する。しかし、毒素を筋肉患部に直接投与し得る他の投与方法（例えば、皮下注射）を、適宜採用し得る。毒素は、発熱物質不含有の滅菌水溶液または分散液として、および滅菌溶液または分散液に再構成するための滅菌粉末として供し得る。

要すれば、浸透圧調整剤、例えば塩化ナトリウム、グリセロールおよび種々の糖を加え得る。安定剤、例えばヒト血清アルブミンも加え得る。適当な薬学的に許容し得る防腐剤、例えばパラベンで、製剤を防腐し得るが、製剤は防腐剤不含

有であることが好ましい。

毒素を、単位用量形態に調剤することが好ましい。例えば、毒素を、バイアル

内の滅菌溶液として、または適当な賦形剤（例えば注射用水）で再構成するための凍結乾燥粉末の入ったバイアルもしくはサシエとして供し得る。

一態様においては、ボツリヌス毒素を、食塩および殺菌ヒト血清アルブミン（毒素を安定化し、非特異的吸着による損失を最小限にする）を含有する溶液に調剤する。この溶液を滅菌濾過（0.2 μ フィルター）し、個々のバイアルに充填し、減圧乾燥により滅菌凍結乾燥粉末とする。この粉末は、用時に防腐剤不含有滅菌生理食塩液（塩化ナトリウム0.9%、注射用）を加えることによって再構成し得る。

患者に投与する毒素の用量は、症状の重さ（例えば処置を要する筋肉群の数）、患者の年齢および体格、並びに毒素の効力によって異なる。毒素の効力は、マウスに対するLD₅₀値の倍数として表される。1単位（U）の毒素は、体重約20gの雌のスウィス・ウェブスター（Swiss-Webster）マウス18〜20匹から成るマウス群の50%を殺す毒素と当価であると定義される。

ヒトの処置に使用する用量は、注射する筋肉の量にほぼ比例する。通例、患者に投与する用量は、患者1人当たり1回の処置につき約1000単位まで、例えば約500単位まで、好ましくは約80〜460単位であるが、場合によってはより少ない用量またはより多い用量で投与してもよい。

本発明の製剤の使用に関して当業者には明らかなように、用量は変化し得る。ポートン（Porton）から市販のA型ボツリヌス毒素であるディスポートは、1ngが40Uを含有する。アラーガン社から市販のA型ボツリヌス毒素であるボトックスは、1ngが4Uを含有する。ボツリヌス毒素の効力、および作用の持続性の故に、投与は頻繁には行われないであろう。しかしながら結局は、毒素の投与量も投与頻度も、処置に携わる医師の判断で決められ、毒素による効果と安全性との問題に帰することになるであろう。

本発明を以下の実施例によって更に説明するが、実施例は本発明を制限するものではない。

各実施例において、ボツリヌス毒素の組み合わせを含有する滅菌溶液を、患者の適当な筋肉に注射する。患者に対する総用量は、80～460Uの範囲である。

筋肉群への注射の前に、該筋肉群の解剖学的考慮を充分に行う。その目的は、神経筋接合部が最も集合している部分がわかれば、そこに注射を行うということである。筋肉をその動く範囲で動かしてみた時の針先の動きを観察することによって、筋肉注射前に筋肉内での針の位置を確認する。患者の年齢、注射部位の数、および患者により必要に応じて、全身麻酔、局所麻酔および鎮静を行う。所望の結果を達成するために、1回以上および/または1箇所以上の注射が必要であり得る。また、注射する筋肉によっては、筋電図法により導いた、微細な中空テフロンコーティング針を使用する必要がある。

注射後、全身のまたは局所的副作用は無く、どの患者にも大きな局所的緊張低下は見られないことがわかる。大部分の患者において、主観的にも、客観的に測定しても、機能の改善が見られる。

実施例 1

弛緩性ジスキニジーの処置におけるボツリヌス毒素の使用

関節脱臼患者を、500単位までのA型ボツリヌス毒素と、より少ない量のB型ボツリヌス毒素とを含有する組成物を関節に直接注射することにより処置する。数時間後、関節は不動化され、筋肉収縮は軽減する。A型およびB型のボツリヌス毒素組み合わせによってもたらされる短期間の筋肉エンハンスメント軽減作用は、即時の処置を可能にし、筋肉エンハンスメントの長期の軽減は、処置した関節の治療を可能にする。

実施例 1 (a)

実施例 1 の方法に従い、A型およびB型のボツリヌス毒素組み合わせを用いて、同様の結果を得る。

実施例 1 (b)

実施例 1 の方法に従い、A型およびC型のボツリヌス毒素組み合わせを用いて、同様の結果を得る。

実施例 1 (c)

実施例 1 の方法に従い、A 型および D 型のボツリヌス毒素組み合わせを用いて、同様の結果を得る。

実施例 1 (d)

実施例 1 の方法に従い、A 型および E 型のボツリヌス毒素組み合わせを用いて、同様の結果を得る。

実施例 1 (e)

実施例 1 の方法に従い、A 型および F 型のボツリヌス毒素組み合わせを用いて、同様の結果を得る。

実施例 1 (f)

実施例 1 の方法に従い、A 型および G 型のボツリヌス毒素組み合わせを用いて、同様の結果を得る。

実施例 2

痙性斜頸の処置におけるボツリヌス毒素の使用

痙性斜頸の患者（頭部筋組織に痙性または強直性の収縮が見られ、頭部の常同異常彎曲があり、顎は一方向に回り、肩は頭の回る方に向かって上がっている）を、300 単位まで、またはそれ以上の A 型ボツリヌス毒素、および 300 単位まで、またはそれ以上の E 型ボツリヌス毒素を含有する組成物を、ジストニーの頭部筋肉に注射することによって処置する。数時間後、症状は実質的に軽減する；すなわち、患者は頭および肩を正常な位置に保つことが可能となる。

実施例 3

本態性振戦の処置におけるボツリヌス毒素の使用

姿勢または動きの維持によって起こる本態性振戦の患者を、処置有効量の A 型および B 型ボツリヌス毒素の注射によって処置する。2 週間後、症状は実質的に軽減する。

実施例 3 (a)

実施例 3 の方法に従い、A 型および C 型のボツリヌス毒素を、本態性振戦の患者に注射する。同様の結果を得る。

実施例 3 (b)

実施例 3 の方法に従い、A 型および D 型のボツリヌス毒素を、本態性振せん
の患者に注射する。同様の結果を得る。

実施例 3 (c)

実施例 3 の方法に従い、A 型および E 型のボツリヌス毒素を、本態性振せん
の患者に注射する。同様の結果を得る。

実施例 3 (d)

実施例 3 の方法に従い、A 型および F 型のボツリヌス毒素を、本態性振せん
の患者に注射する。同様の結果を得る。

実施例 3 (e)

実施例 3 の方法に従い、A 型および G 型のボツリヌス毒素を、本態性振せん
の患者に注射する。同様の結果を得る。

実施例 4

痙性音声障害の処置におけるボツリヌス毒素の使用

声帯の痙攣の故に明瞭に話せない患者を、処置有効量の A 型ボツリヌス毒素
および処置有効量の B 型ボツリヌス毒素の注射により処置する。数時間後、患者は
明瞭に話せるようになる。

実施例 4 (a)

実施例 4 の方法に従い、A 型および C 型のボツリヌス毒素を、痙性音声障害
の患者に注射する。同様の結果を得る。

実施例 4 (b)

実施例 4 の方法に従い、A 型および D 型のボツリヌス毒素を、痙性音声障害
の患者に注射する。同様の結果を得る。

実施例 4 (c)

実施例 4 の方法に従い、A 型および E 型のボツリヌス毒素を、痙性音声障害
の患者に注射する。同様の結果を得る。

実施例 4 (d)

実施例 4 の方法に従い、A 型および F 型のボツリヌス毒素を、痙性音声障害の

患者に注射する。同様の結果を得る。

実施例 4 (e)

実施例 4 の方法に従い、A 型および G 型のボツリヌス毒素を、痙性音声障害の

患者に注射する。同様の結果を得る。

実施例 5

片側顔面痙攣の処置におけるボツリヌス毒素の使用

ある患者は、片側顔面痙攣に罹っており、片側の顔面神経が支配する筋肉に不随意の急速な同時性収縮を起こす。この症状はかなり進行しており、眼の周辺の筋肉が収縮するだけでなく、挙縮は他の同側顔面筋肉にまで及んでいる。この患者に、300 単位までの A 型ボツリヌス毒素および 300 単位までの B 型ボツリヌス毒素を注射すると、数時間後に症状が実質的に軽減する。

実施例 5 (a)

実施例 5 の方法に従い、A 型および C 型のボツリヌス毒素を、片側顔面痙攣の患者に注射する。同様の結果を得る。

実施例 5 (b)

実施例 5 の方法に従い、A 型および D 型のボツリヌス毒素を、片側顔面痙攣の患者に注射する。同様の結果を得る。

実施例 5 (c)

実施例 5 の方法に従い、A 型および E 型のボツリヌス毒素を、片側顔面痙攣の患者に注射する。同様の結果を得る。

実施例 5 (d)

実施例 5 の方法に従い、A 型および F 型のボツリヌス毒素を、片側顔面痙攣の患者に注射する。同様の結果を得る。

実施例 5 (e)

実施例 5 の方法に従い、A 型および G 型のボツリヌス毒素を、片側顔面痙攣の患者に注射する。同様の結果を得る。

実施例 6

眼瞼痙攣の処置におけるボツリヌス毒素の使用

特発性眼瞼痙攣（限局性の眼輪筋のジストニーで、不随意に眼を閉じる）の60歳の女性患者を、処置有効量のA型およびB型のボツリヌス毒素を眼輪筋に注射することによって処置する。眼窩および前隔膜の輪筋の接合部で、外側および内

側の両方において、合計8回の注射を行う。内側の2倍量の溶液を外側に注射する。12～24時間以内に、検出可能な筋肉の脱力が始まる。2～3日後に、臨床的改善が見られる。不随意の瞬目が減少する。注射の効果は、75日間持続する。

実施例 6 (a)

実施例 6 の方法に従い、A型およびC型のボツリヌス毒素を、特発性眼瞼痙攣の患者に注射する。同様の結果を得る。

実施例 6 (b)

実施例 6 の方法に従い、A型およびD型のボツリヌス毒素を、特発性眼瞼痙攣の患者に注射する。同様の結果を得る。

実施例 6 (c)

実施例 6 の方法に従い、A型およびE型のボツリヌス毒素を、特発性眼瞼痙攣の患者に注射する。同様の結果を得る。

実施例 6 (d)

実施例 6 の方法に従い、A型およびF型のボツリヌス毒素を、特発性眼瞼痙攣の患者に注射する。同様の結果を得る。

実施例 6 (e)

実施例 6 の方法に従い、A型およびG型のボツリヌス毒素を、特発性眼瞼痙攣の患者に注射する。同様の結果を得る。

本発明を有効に適用する様式を説明する目的で、神経筋疾患および症状を処置するための本発明によるボツリヌス毒素組み合わせの使用を以上説明したが、多くの変更が明らかに可能であるので、本発明は上記態様に制限されるものではなく、本発明は請求の範囲に包含されるいずれの変更をも含むと理解すべきである。すなわち、当業者が行い得る変更はいずれも、請求の範囲に示される本発明の

範囲に含まれると理解すべきである。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Patent Application No.
 PCT/US 94/06418

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 5 A61K37/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 A61K 507K

Documentation searched other than minimum documentation, to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passage	Relevant to claim No.
X	WO, A, 93 05800 (ALLERGAN) 1 April 1993 see the whole document, specially page 12, par. 4 ---	1-25
X	MICROBIOLOGICAL REVIEW, vol. 56, no. 1, March 1992, WASHINGTON, DC pages 80 - 99 SCHANTZ ET AL. 'Properties and Use of Botulinum Toxin and Other Microbial Neurotoxins in Medicine' see the whole document and specially page 93, right column --- -/-	1-25

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

 'A' document defining the general state of the art which is not
 considered to be of particular relevance

 'E' earlier document but published on or after the international
 filing date

 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or
 which is cited to establish the publication date of another
 document or other special reason (as specified)

 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or
 other means

 'P' document published prior to the international filing date but
 later than the priority date claimed

 'I' later document published after the international filing date
 or priority date and not in conflict with the application, but
 cited to understand the principles or theory underlying the
 invention

 'C' document of particular relevance; the claimed invention
 cannot be considered novel or cannot be considered to
 involve an inventive step when the document is taken alone

 'Y' document of particular relevance; the claimed invention
 cannot be considered to involve an inventive step when the
 document is combined with one or more other cited docu-
 ments, such combination being obvious to a person skilled
 in the art

'A' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 September 1994

Date of mailing of the international search report

18. 10. 94

 Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.B. 2818 Patristaan 2
 NL - 2210 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-3040, Tx. 31 451 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3066

Authorized officer

Moreau, J

Form PCT/ISA/218 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Enter: and Application No

PCT/US 94/06418

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JOURNAL OF NEUROLOGY, vol.239, no.1, January 1992, BERLIN pages 16 - 20 HAMBLETON P. 'Clostridium botulinums toxins: a general review ...' see the whole document ----	1-25
A	THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, vol.324, no.17, 25 April 1991, BOSTON pages 1186 - 1194 JANKOVIC J. ET AL. 'Therapeutic Uses of Botulinum Toxin' cited in the application see the whole document ----	1-25
P,X	WO,A,94 00481 (ASSOCIATED SYNAPSE BIOLOGICS) 6 January 1994 see the whole document -----	1-25

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 94/06418

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Remark: Although claims 1-16 are directed to a method of treatment of the human/animal body the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. and Application No.

PCT/US 94/06418

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9305800	01-04-93	AU-A- 2566492	27-04-93
		CA-A- 2119562	01-04-93
		EP-A- 0605501	13-07-94
WO-A-9400481	06-01-94	AU-B- 4646393	24-01-94

Form PCT/ISA/210 (latest family annex) (July 1992)

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, BR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, LV, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, UZ, VN

(72)発明者 カールソン、スティーブン・アール
アメリカ合衆国92677カリフォルニア州ラ
グナ・ニゲル、ハッピー・スパロー・レー
ン29991番

(72)発明者 レオン、ジュディス・エム
アメリカ合衆国92677カリフォルニア州ラ
グナ・ニゲル、ランニング・ディアー・レ
ーン29992番